
Целиакией страдает 1 % населения Земли: кто ответственный за лечение пациентов?

Kalle Kurppa, Chris J. Mulder, Ketil Stordal, Katri Kaukinen
Gastroenterology, 2024

Введение

Признание разнообразных клинических проявлений и усовершенствованные инструменты скрининга в последние десятилетия привели к тому, что целиакия стала важной проблемой общественного здравоохранения. Сегодня целиакия может быть выявлена в любом возрасте и считается как одно из наиболее распространенных хронических желудочно-кишечных расстройств, распространенность которого в мире увеличивается примерно на 1 %. Клиническая картина целиакии чрезвычайно разнообразна. Хотя заболевание в первую очередь поражает желудочно-кишечный тракт, у пациентов часто наблюдаются различные атипичные и внекишечные проявления [3]. Такая клиническая гетерогенность приводит к тому, что пациенты с целиакией могут наблюдаться у различных специалистов, включая, например, гастроэнтерологов, педиатров, дерматологов, ревматологов, неврологов, гематологов, эндокринологов и стоматологов. Это может создавать особые трудности для диагностики и последующего наблюдения. В то же время происходит смена парадигмы в сторону диагностических протоколов, позволяющих обходиться без биопсии, что может привести к тому, что гастроэнтерологи будут меньше участвовать в лечении целиакии. И наоборот, в настоящее время изучается несколько недиетических методов лечения, не реагирующих на лечение целиакии [3], что может привести к увеличению потребности гастроэнтерологов в проведении повторных биопсий.

В настоящее время не существует постоянного лечения целиакии. Единственным приемлемым методом лечения является пожизненная безглютеновая диета (БГД), которая требует постоянного исключения из рациона продуктов, содержащих натуральный или добавленный глютен. Для пациентов с целиакией строгая БГД — это не добровольный выбор, а обязательное условие сохранения здоровья [4]. Цель лечения — добиться заживления кишечника и последующего клинического выздоровления. В частности, строгая диета БГД должна привести к исчезновению симптомов и восстановлению нормального качества жизни и пищевого баланса во всех возрастных группах, а также к нормальному развитию и росту у детей. Диетическое лечение также может предотвратить различные долгосрочные осложнения, связанные с нелеченной целиакией, такие как ухудшение состояния костей и остеопоротические переломы, неблагоприятные сердечно-сосудистые последствия и, возможно, даже повышенный риск смертности [5,6,7]. Однако у подгруппы пациентов клиническое и гистологическое восстановление может отсутствовать, несмотря на строгое БГД [8,9]. У некоторых пациентов могут сохраняться стойкие симптомы нарушения всасывания и так называемая рефрактерная целиакия, часто с плохим прогнозом

[10]. В связи с решающей ролью в лечении целиакии, БГД также является неотъемлемой частью обсуждения долгосрочного ведения и качества жизни пациентов.

К сожалению, БГД может быть дорогостоящей, сложной в соблюдении и социально ограничивающей, а значит, может оказывать глубокое негативное влияние на повседневную жизнь. Поэтому для обеспечения адекватной приверженности и реакции на БГД, а также своевременного выявления возможных осложнений большинство современных руководств рекомендуют регулярное наблюдение за пациентами с целиакией [11,12,13]. Однако научных исследований, посвященных оптимальному осуществлению наблюдения и его влиянию на самочувствие и здоровье пациентов, недостаточно [4,14]. Данные свидетельствуют о том, что у большинства пациентов наблюдение может быть неэффективным или полностью отсутствовать [14,15,16,17,18]. Более того, согласно недавнему исследованию, может существовать «медицинская инерция» в отношении целиакии, поскольку до трети гастроэнтерологов считают, что долгосрочное ведение целиакии не требует участия врачей [19]. Такое отношение может легко усилиться в период, когда ресурсы здравоохранения ограничены.

В этом обзоре авторы представляют современные и новые аспекты долгосрочного ведения и мониторинга педиатрической и взрослой целиакии. В частности, возможности более экономичного и персонализированного наблюдения за пациентами с выявленными препятствиями к успешному лечению или риском неблагоприятных исходов.

Соблюдение строгой безглютеновой диеты

Хорошая информированность о целиакии и соблюдение безглютеновой диеты (БГД) — ключ к успешному долгосрочному лечению. Основная роль врача заключается в предоставлении точной и актуальной информации в деликатной форме, что способствует принятию пожизненного диагноза и необходимых изменений в образе жизни [4]. Во время последующего наблюдения врач должен мотивировать строгое соблюдение диеты, подчеркивая преимущества БГД для здоровья [5]. Прочные отношения между врачом и пациентом являются важным фактором оптимального долгосрочного ведения целиакии. Безразличное отношение и неудовлетворительное общение со стороны медицинских работников являются основными факторами риска неодобрения пациентами диагноза и негативного отношения к диетическому лечению [20,21].

Квалифицированный врач-диетолог с опытом работы в области здоровья желудочно-кишечного тракта — не менее важный член команды, помогающий пациентам понять концепцию БГД и возможное присутствие глютена в различных продуктах питания,

возможно, с неясной маркировкой. Диетическое консультирование должно быть направлено не только на избегание глютена в повседневной жизни и особых ситуациях, например, во время путешествий и обедов, но и на поддержание здорового и сбалансированного питания [5]. Существуют некоторые различия в существующих рекомендациях по целиакии, но обычно предлагается, чтобы информация о БГД и стандартизированной диетической оценке предоставлялась диетологом, как при постановке диагноза, так и в последующем во время наблюдения [11,12,13]. Однако во многих странах доступность диетологов ограничена, и в этом случае, например, занятия в образовательных группах могут быть лучшим вариантом, чем диетолог с недостаточным опытом в целиакии или вообще не имеющий опыта консультирования [22]. Соблюдение диеты БГД может быть сложной задачей, а зарегистрированные показатели приверженности варьируются от 42 % до 91 % [23,24]. Причины несоблюдения диеты разнообразны и часто многофакторны. Часто встречаются непреднамеренные промахи, поскольку продукты питания могут содержать непроверенный глютен в результате перекрестного контакта (например, овес) или из-за неадекватной маркировки. К факторам, связанным с несоблюдением диеты, относятся более молодой возраст на момент постановки диагноза и подростковый возраст, низкий уровень образования, плохое знание о целиакии, низкая мотивация к соблюдению БГД, опасения по поводу стоимости диеты и психологический стресс [25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49] (Таблица. 1). Интересно, что приверженность не связана с клинической картиной или тяжестью симптомов на момент постановки диагноза [24,25]. К факторам, облегчающим повседневную адаптацию, относятся понимание БГД и этикеток продуктов питания, членство в организации пациентов, воспринимаемые преимущества строгого соблюдения диеты, а также высокая жизнестойкость и уровень образования (Таблица 1). Следует отметить, что повышенная осторожность в отношении БГД может также привести к ухудшению качества жизни и другим негативным переживаниям среди подростков и взрослых с целиакией [50].

Пациенты с постоянным несоблюдением диеты БГД имеют повышенный риск развития проблем со здоровьем и могут нуждаться в дополнительной поддержке во время долгосрочного наблюдения [3]. Несколько удивительно, что значение регулярного наблюдения для соблюдения диеты или риска осложнений остается неясным как у детей, так и у взрослых с целиакией [14,16,17,18,24,51,52,53]. Например, недавние скандинавские исследования показали, что отсутствие наблюдения в детстве не связано ни с приверженностью, ни с плохими

показателями здоровья [17,18], и аналогичный вывод о приверженности также был сделан среди финских взрослых [14,25]. Напротив, исследования из других стран сообщили о более низкой приверженности среди взрослых, не получающих послеоперационный уход за больными целиакией [52,53,54]. В этих исследованиях, основанных на анкетировании, вероятно, присутствует некоторая предвзятость отбора. На самом деле, одной из основных причин отсутствия последующего наблюдения является то, что пациенты не считают его необходимым или активно к этому стремились [14,16]. Различные факторы, связанные с пациентом и культурой, могут оказывать большее влияние на приверженность БГД, чем регулярное медицинское наблюдение (Таблица 1). Что касается связи между наблюдением и риском осложнений, то данные слишком скудны, чтобы можно было сделать надежные выводы.

Роль последующей биопсии тонкого кишечника при безглютеновой диете

Эндоскопическая дуоденальная биопсия в настоящее время является единственным надежным методом, позволяющим продемонстрировать заживление слизистой оболочки при БГД. Несмотря на широкое распространение, единого мнения о необходимости рутинного проведения повторной биопсии у взрослых с целиакией нет [11]. Однако полное гистологическое заживление можно считать целью лечения, как, например, при воспалительных заболеваниях кишечника, поскольку можно ожидать, что это также приведет к клиническому улучшению и исчезновению риска осложнений [13]. Поэтому адекватное подтверждение гистологической ремиссии на БГД было бы желательным.

Однако эндоскопия желудочно-кишечного тракта — дорогостоящая и инвазивная процедура, неприятная для пациентов, поэтому значительный интерес вызывает поиск неинвазивных суррогатных маркеров заживления слизистой оболочки. Серологические тесты, в частности антитела к тканевой трансглутаминазе, широко используются в качестве косвенного показателя гистологического восстановления. Однако, хотя положительная серология указывает на отсутствие приверженности и продолжающееся гистологическое повреждение, серонегативность не обязательно означает заживление слизистой [55]. Более того, подгруппа пациентов может быть серонегативной даже при постановке диагноза, находясь на глютеносодержащей диете [56]. Напротив, серонегативность у детей встречается редко, и большинство из них прекрасно восстанавливают гистологию на строгой БГД. Более того, для проведения эндоскопии им обычно требуется общая анестезия. Следовательно, демонстрация

Результат	Факторы, связанные с плохими результатами	Факторы, связанные с хорошими результатами	Ссылки
Строгое соблюдение диеты	Более молодой возраст при постановке диагноза	Хорошие знания о БГД и маркировке продуктов питания в целом	25, 26, 27, 28, 29
	В настоящее время подросток		
	Низкий уровень образования		
	Низкий уровень знаний о целиакии	Способность придерживаться диеты БГД во время стресса, общественных мероприятий, путешествий и ужинов	
	Низкая мотивация к БГД	Уверенность в пользе диеты БГД для здоровья	
	Психологический дистресс		
	Озабоченность стоимостью БГД	Высокий уровень образования	
	Перекрестное загрязнение продуктов		
	Неверная маркировка БГД	Членство в обществе целиакии	
Медленная гистологическая реакция	Тяжелое гистологическое поражение и высокие показатели антител к целиакии при постановке диагноза	Умеренное гистологическое повреждение при постановке диагноза	30, 31, 32, 49
	Признаки мальабсорбции (например, анемия, дефицит железа) при постановке диагноза		
Стойкое гистологическое повреждение	Мужчина	Более длительное пребывание на БГД	33, 34, 35, 36
	Возраст 45 лет и старше на момент постановки диагноза		
	Классическая картина при постановке диагноза		
	Плохой клинический ответ	Диагностика в 21 веке	
	Плохая приверженность к БГД		
	Применение PPI, NSAID, SSRI или ARB		

Таблица 1. Выявление пациентов с целиакией, которые могут подвергаться риску плохих результатов лечения на основании данных научной литературы

Постоянные симптомы	Женщина	Внекишечные клинические проявления при постановке диагноза	37, 38, 39, 40, 41, 42, 43
	Плохое соблюдение диеты БГД		
	Длительная продолжительность и выраженность симптомов до постановки диагноза		
	Сопутствующее заболевание щитовидной железы, нецелиакическая пищевая непереносимость или заболевания желудочно-кишечного тракта		
	Диагностика во взрослом возрасте		
	Низкое потребление клетчатки, дисбактериоз кишечника		
	Использование ARB		
	Проблемы со здоровьем, жизненные ограничения		
Тяжело протекающая целиакия	Гомозиготность по HLA-DQ2	Более молодой возраст на момент постановки диагноза	9, 43, 44, 45, 46
	Взрослый возраст, серонегативность и классическая форма при постановке диагноза	Семейный анамнез целиакии	
	Длительная диагностическая задержка		
	Нарушение диеты в анамнезе	Обнаруженная скринингом целиакия	
	Показатели плохой 5-летней выживаемости: Пожилой возраст, гипоальбуминемия Высокая доля аберрантных ИЭЛ		
Злокачественные новообразования	Старше 60 лет на момент постановки диагноза	Моложе 40 лет на момент постановки диагноза, постановка диагноза в детстве	43, 47, 48
	Гомозиготность по HLA-DQ2 ¹	Диагноз, установленный скринингом ²	

¹Энтеропатия-ассоциированная Т-клеточная лимфома.²Неходжкинская лимфома.

ARB — блокатор рецепторов ангиотензина; IEL — интраэпителиальные лимфоциты; PPI — ингибитор протонной помпы; NSAID — нестероидный противовоспалительный препарат; SSRI — селективный ингибитор обратного захвата серотонина.

клинического и серологического ответа обычно считается достаточной в случае нормального роста и развития [57, 58, 59, 60].

Примерно одна треть взрослых пациентов с целиакией — это так называемые «медленно реагирующие», у которых наблюдается неполное гистологическое заживление после 1-2 лет строгой БГД, но позже происходит полное восстановление слизистой оболочки [30,31,49]. Основным предиктором замедленного выздоровления является наличие тяжелой целиакии на момент постановки диагноза с точки зрения гистологии, серологии и признаков мальабсорбции (Таблица 1). Следует отметить, что отрицательная сероконверсия аутоантител к целиакии иногда может занять несколько лет на строгой диете БГД. В настоящее время неясно, потребуется ли таким пациентам, например, витаминная добавка до полного выздоровления. Однако медленное заживление слизистой, по-видимому, не влияет ни на клиническое выздоровление и качество жизни пациента, ни на риск долгосрочных осложнений, таких как злокачественные опухоли, остеопороз и повышенная смертность [30,31]. В целом, решение о проведении повторной биопсии должно быть более индивидуализированным и приниматься после 2-5 лет соблюдения БГД, если нет других клинических показаний [13,31].

Однако, если признаков гистологического восстановления нет даже в долгосрочной перспективе, существует значительный риск серьезных осложнений, таких как переломы, лимфопролиферативные заболевания и другие злокачественные опухоли. [35,45,61,62]. Риск повышенной смертности неясен [35,63]. Сообщается, что распространенность стойкого отсутствия восстановления варьирует от 4 до 44 %, хотя медленные пациенты и тот факт, что не все пациенты проходят повторную биопсию, могут искажать эти данные. Наиболее распространенной причиной недостаточного заживления слизистой оболочки является плохое соблюдение диеты [64]. В последние годы тестирование иммуногенных пептидов глютена в кале и моче показало многообещающие результаты в выявлении воздействия глютена у пациентов, получавших лечение с целиакией [65].

Возможные причины стойкого повреждения слизистой оболочки, несмотря на строгую диету, включают рис и прием ингибиторов протонной помпы, нестероидных противовоспалительных препаратов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и блокаторов рецепторов ангиотензина [33,36]. Связанные с пациентом факторы риска неизлечения включают пожилой возраст и классические проявления целиакии на момент постановки диагноза, мужской пол и отсутствие клинического ответа (Таблица 1). Недавно разработанная шкала может помочь выявить людей

из группы риска [35]. Независимо от причины, эти пациенты могут нуждаться в усиленном наблюдении и целенаправленных вмешательствах [66]. Следует отметить, что причины стойкого гистологического и клинического невосстановления несколько отличаются (Таблица 1).

Осложненная целиакия

Вопрос о рефрактерной целиакии следует рассматривать при наличии стойких симптомов и признаков мальабсорбции, а также стойкого или рецидивирующего поражения слизистой оболочки тонкой кишки, несмотря на строгую диету БГД в течение минимум 12 месяцев. Кроме того, необходимо исключить другие возможные этиологии поражения слизистой оболочки. Очень важно проводить полное различие между рефрактерной целиакией I и II типа, поскольку последний связан с высокой заболеваемостью, требующей специализированной помощи гастроэнтерологов, имеющих опыт лечения осложнениям [81]. Поэтому диетическое консультирование должно быть направлено на этого заболевания [10,44].

Как уже упоминалось, у многих пролеченных пациентов с целиакией признаки повреждения слизистой оболочки сохраняются в течение длительного времени; однако истинная рефрактерная целиакия встречается редко, ее распространенность варьирует от 0,3 до 7 % [8,9]. Эти два подтипа имеют общие прогностические факторы, включая пожилую возраст, классическую клиническую картину целиакии с диареей и потерей веса, серонегативность при диагностике, задержкой постановки диагноза и предыдущими нарушениями диеты в анамнезе (Таблица 1). И наоборот, рефрактерная целиакия практически не встречается среди скрининговых и бессимптомных пациентов [9,45]. Гомозиготность по HLA-DQ2 также повышает риск развития рефрактерной целиакии II типа и Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией [43]. Выявленные факторы риска, тем не менее, слишком неопределенны, чтобы помочь выявить пациентов, у которых в конечном итоге развивается рефрактерная целиакия. Поэтому следует помнить о возможности развития рефрактерной целиакии и направлять всех пациентов, не реагирующих на лечение, к гастроэнтерологу или другому специалисту, специализирующемуся на энтеропатиях.

Риск развития неходжкинской лимфомы и злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта повышен при целиакии, но в меньшей степени, чем считалось ранее [61,67,68]. Этот избыточный риск в основном ограничивается первым годом наблюдения и теми, кому диагноз был поставлен в возрасте после 60 лет. При длительном соблюдении

БГД риск развития сопутствующих злокачественных новообразований снижается или даже исчезает, хотя небольшой повышенный риск развития некоторых видов рака желудочно-кишечного тракта и гематологических заболеваний может сохраняться. Следует также отметить, что постоянное повреждение слизистой оболочки тонкого кишечника связано с повышенным риском развития лимфоэпителиальных раков [63]. Строгое соблюдение диеты представляется наиболее важным фактором в снижении риска развития злокачественных осложнений [48,67,68].

Стойкие симптомы при соблюдении безглютеновой диеты

До 20–50 % взрослых с целиакией не достигают адекватного симптоматического облегчения даже на длительной БГД [37,38,69]. Об этом также сообщалось у некоторых педиатрических пациентов [70]. Наиболее частой причиной клинического отсутствия реакции является, опять же, постоянное намеренное или ненамеренное потребление глютена, часто выявляемое только после комплексной оценки рациона. Другой возможной причиной могут быть непризнанные сопутствующие заболевания, такие как синдром раздраженного кишечника, нецелиакия, заболевания щитовидной железы, или, в редких случаях, истинная рефрактерная целиакия. Факторы, связанные с пациентом и предрасполагающие к плохому клиническому ответу, включают женский пол, длительность и тяжесть симптомов до постановки диагноза, диагностику в трудоспособном возрасте, низкое содержание пищевых волокон, дисбактериоз кишечника, проблемы со здоровьем и прием некоторых лекарств (Таблица 1). Есть некоторые доказательства того, что пробиотики и отказ от ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов могут облегчить стойкие симптомы на фоне БГД [71,72].

До 60 % пациентов с целиакией отмечают внекишечные проявления при постановке диагноза [73]. Облегчение этих симптомов не всегда заметно на БГД, возможно, из-за их многофакторного патогенеза и часто ограниченной регенеративной способности пораженных органов (например, неврологических симптомов и дефектов зубной эмали). Фармакологическое лечение, направленное на устранение симптомов, иногда может быть полезным в качестве дополнения к БГД. Например, особенно зудящая сыпь при герпетиформном дерматите может исчезнуть через несколько месяцев или даже лет приема БГД. Поэтому большинство пациентов сначала получают дополнительное лечение дапсоном, который обычно избавляет от волдырей за несколько дней [74].

Другие вопросы, которые следует рассмотреть во время последующего наблюдения

Анемия и дефицит микроэлементов часто встречаются при нелеченной целиакии, поэтому при постановке диагноза необходимо провести комплексное лабораторное обследование [75,76,77]. Эти нарушения обычно исчезают при переходе на БГД, и рекомендуется верифицировать их нормализацию. В отличие от этого, рутинное лабораторное наблюдение за пациентами с изначально нормальными результатами исторической диеты представляется излишним при отсутствии других клинических показаний [76,77].

Важен мониторинг появления сопутствующих заболеваний во время наблюдения. Следует отметить, что нездоровая и несбалансированная по питательным веществам БГД также может быть вредной, поскольку она может привести к нежелательному увеличению веса⁷⁸ и развитию, например, метаболического синдрома, метаболической дисфункции, связанной со стеатозом печени [79,80], и сердечно-сосудистым осложнениям.⁸¹ Поэтому диетическое консультирование должно быть направлено на разнообразное и здоровое питание, а также на поощрение физически активного образа жизни.

Снижение минеральной плотности костной ткани и повышенный риск переломов — хорошо задокументированные факты при нелеченном или плохо леченной целиакии [82,83,84,85]. Патогенетические механизмы, вероятно, многофакторны. Современные данные не подтверждают необходимость рутинного скрининга на остеопороз у всех пациентов [11,12]. Вместо этого, измерение минеральной плотности костной ткани может быть рассмотрено после 1 года приема БГД в случае наличия дополнительных факторов риска, таких как пожилой возраст, менопаузальный статус, длительная задержка диагностики, клинически или гистологически тяжелая целиакия, а также у пациентов с сопутствующими заболеваниями [84, 85, 86]. Клинические инструменты, такие как шкала FRAX, полезны для прогнозирования риска переломов [87].

Целиакия часто сопровождается аутоиммунными сопутствующими заболеваниями, такими как диабет 1 типа и заболевания щитовидной железы. Некоторые исследования показывают, что распространенность аутоиммунных заболеваний связана с длительностью контакта с глютеном и что БГД может оказывать защитное действие [88,89,90], но это остается спорным. Тем не менее, остается неясным, как часто и какими методами следует проводить скрининг этих состояний при долгосрочном наблюдении за целиакией. Следует отметить, что, хотя пациенты с диабетом 1 типа традиционно проходили скрининг на наличие целиакии, противоположный подход может стать привлекательной альтернативой на заре новых фармакотерапий диабета

1 типа, модифицирующих течение заболевания [91].

Пациенты с целиакией имеют повышенный риск серьезных инфекций даже после первого года постановки диагноза [92]. Особый риск связан с пневмококковой болезнью и тяжелым гриппом, поэтому рекомендуется систематическая иммунизация против этих инфекций [93,94]. Однако, оптимальный график вакцинации и наилучшие стратегии выявления пациентов, которым усиленная программа вакцинации принесла бы наибольшую пользу, остаются неясными.

Особые аспекты наблюдения за детьми и перехода наблюдения за взрослыми

Ранняя диагностика и успешное лечение целиакии особенно важны для растущих детей, у которых заболевание может быстро прогрессировать и вызывать постоянные проблемы со здоровьем [95]. Теоретически, введение строгого режима БГД в детстве предотвращает большинство осложнений и сопутствующих заболеваний, что, как можно ожидать, облегчит долгосрочное наблюдение.

В 2022 году Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания опубликовало рекомендации по наблюдению за детьми и подростками с целиакией, основанные на всестороннем обзоре литературы [57]. В этих рекомендациях предлагается наблюдение после постановки диагноза у медицинских работников, имеющих достаточный опыт лечения целиакии. Это может быть повторный визит к врачу или диетологу, а также совместное посещение. Первый визит желательно нанести не позднее чем через 3–6 месяцев после постановки диагноза, а в дальнейшем — каждые 6–24 месяца [57].

Помимо вышеописанных аспектов, имеющих значение для наблюдения за всеми пациентами с целиакией, особенно важной целью лечения и предметом мониторинга у детей является соответствующее возрасту развитие. Задержка роста — распространенный симптом нелеченой целиакии среди детей с тяжелой клинической и гистологической картиной [96]. Максимальный рост обычно происходит примерно через 6 месяцев после постановки диагноза на строгой диете БГД [97], но может продолжаться до 2–3 лет.

Серология нормализуется через 18–24 месяца после перехода на БГД у большинства педиатрических пациентов с целиакией [98]. Однако, нередко и более длительные сроки, особенно у пациентов с высокими титрами при постановке диагноза. Как и у взрослых, снижение или нормализация серологических показателей не дает надежного прогноза заживления слизистой оболочки [57], в то время, как постоянно повышенные значения антител свидетельствуют о гистологическом отсутствии выздоровления. У младенцев и детей младшего возраста клиническое выздоровление также

иногда бывает трудно распознать. В целом, однако, повторная биопсия в ходе наблюдения у детей с целиакией не рекомендуется [58,59]. Иммуногенные пептиды глютена в кале и моче могут быть полезными методами мониторинга соблюдения диеты, в том числе у детей. Однако они также подвергаются критике, поскольку могут иметь значительные межиндивидуальные различия и неадекватно коррелировать с оценкой рациона питания и повреждением слизистой оболочки [99,100,101,102].

Для всей семьи цель обучения — научиться справляться со строгой БГД и следовать ей. Это важно, поскольку диета влияет на повседневную жизнь всех членов семьи. Учитывая значительный семейный риск, возможно, уже существуют знания в области диеты и других вопросов, связанных с заболеваниями. Поэтому диетическое образование и долгосрочные стратегии наблюдения за целиакией должны быть разработаны в соответствии с индивидуальными потребностями конкретной семьи. Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания также рекомендует систематически оценивать качество жизни у больных целиакией во время последующего наблюдения [57]. Детский сад и школа также играют важную роль в лечении детской целиакии.

Подростки могут иметь низкую мотивацию к строгому соблюдению БГД, например, из-за давления сверстников (Таблица 1). Дети, которым диагноз был поставлен в младенчестве, могут даже не помнить своих симптомов и не понимать, почему строгое ограничение питания является обязательным [103,104]. Этим пациентам может помочь усиленное наблюдение и повторные занятия с учителями.

Переход от одного вида ухода к другому требует особого внимания для обеспечения надлежащего соблюдения диеты и последующего наблюдения во взрослой жизни. Данные по этому вопросу ограничены, но ретроспективные исследования показывают, что в настоящее время переход осуществляется непоследовательно [57,105]. Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания рекомендует структурированную передачу помощи, которая должна включать предоставление соответствующей информации поставщикам медицинских услуг для взрослых, например, о росте, сопутствующих заболеваниях, серологии и приверженности БГД. В этих обстоятельствах может быть полезным использование специального «паспорта» целиакии. Нет данных об оптимальном возрасте перехода [57]. Следует отметить, что критерии без биопсии широко используются у детей [106], и важно, чтобы первоначальный диагноз целиакии был принят и взрослыми медицинскими работниками взрослых пациентов без необходимости повторного исследования и биопсии.

Как следует осуществлять последующие действия?

Оптимальные стратегии наблюдения за целиакией остаются спорными, и нет единого мнения о том, кто, когда и как именно должен осуществлять наблюдение [4,5]. Разработка единых международных рекомендаций затруднена, например, из-за различий в системах здравоохранения, количества врачей на душу населения, уровня доходов и расстояния до медицинских учреждений. Традиционно наблюдение осуществляется в больничных амбулаториях мультидисциплинарными командами, состоящими из гастроэнтерологов и педиатров, диетологов, медсестер и социальных работников (Таблица 2). В последние годы во многих странах были созданы специализированные центры по лечению целиакии. Однако больничные клиники и специализированные центры не могут удовлетворить потребности быстро растущей популяции целиакии.

Можно утверждать, что рутинное наблюдение на месте и лабораторные анализы приносят ограниченную пользу пациентам с успешной БГД [76,77]. Поэтому необходимость такого усиленного наблюдения должна оцениваться индивидуально, и можно рассмотреть альтернативные подходы, такие как визиты по требованию и под руководством диетолога [107,108,109]. и встречи образовательных групп [110] (Рисунок 1). Например, в Великобритании наиболее предпочтительным является наблюдение под руководством диетолога и врача по мере необходимости [107,108,109]. Это также может быть экономически эффективным решением [111].

Длительное наблюдение у врачей общей практики

и других медицинских работников первичного звена (Таблица 2) уже применяется, например, в таких странах, как Финляндия и Норвегия, где распространенность целиакии высока, а нагрузка на одного пациента достаточна для поддержания соответствующего уровня квалификации. Расширение использования новых диагностических стратегий без биопсии может привести к тому, что гастроэнтерологи будут меньше участвовать в ведении пациентов с целиакией. Возможная передача помощи должна осуществляться с осторожностью, учитывая местные условия. Успех децентрализации зависит от обучения передовым методам управления и доступности консультаций с опытным диетологом и другими специалистами по целиакии с минимальными затратами [112]

Телемедицина — альтернативный метод наблюдения за больными целиакией [4,113,114]. Этот подход может быть полезен, например, для пациентов, состояние которых стабильно, но у которых есть проблемы, которые можно решить без личной встречи. Во время пандемии COVID-19 телемедицина широко использовалась для наблюдения за больными целиакией. Пациенты сочли ее приемлемой [115], особенно среди молодых людей, более уверенно владеющих цифровыми технологиями [109]. Кроме того, интернет-программы самообразования могут помочь в соблюдении БГД [116]. Инструменты электронного здравоохранения также могут использоваться для оценки рациона питания и других параметров здоровья, таких как состав тела и симптомы [117].

Преыдушие подходы	Текущие или будущие подходы
Больничные амбулатории	В основном в первичном звене здравоохранения
Специализированные центры	Центральная роль диетологов и врачей общей практики
Зависимость от специалиста ³	Запись на прием через Интернет и телемедицина
Очные визиты к каждому пациенту	Образовательные групповые занятия
Повторные биопсии	Самообразование, электронное здравоохранение и мобильные приложения
Рутинные лабораторные анализы и измерение DEXA	Неинвазивные инструменты последующего наблюдения
Неперсонализированное и ресурсоемкое наблюдение	Персонализированное наблюдение по требованию

Таблица 2. Изменение подходов к наблюдению за больными целиакией
DEXA — двойная рентгеновская абсорбциометрия для определения минеральной плотности костной ткани.
³В том числе гастроэнтерологи, детские гастроэнтерологи, педиатры и дерматологи.

Определение приоритетов для пациентов при длительном наблюдении

В настоящее время многие пациенты не направляются к диетологу при постановке диагноза и/или не включаются в регулярное наблюдение за БГД [14,15,16,17,18,118,119]. Возможные несоответствия между использованием медицинских услуг и реальными потребностями пациентов могут привести к неэффективному использованию ресурсов, а также к неоптимальным результатам лечения. Поскольку число диагностированных пациентов продолжает расти, можно утверждать, что необходимо применять более персонализированный подход к наблюдению (Рисунок 1). Этому изменению парадигмы способствуют новые цифровые технологии и неинвазивные средства наблюдения. Следует отметить, что появляющиеся фармакологические препараты для лечения целиакии могут еще больше изменить картину наблюдения в будущем [120].

В целом, после признания диагноза и адаптации к БГД пациенты с целиакией с успешным ответом на лечение могут реже наблюдаться у врача, используя, например, телемедицину и визиты по требованию. Напротив, пациентам с плохими результатами лечения потребуется более интенсивное наблюдение, включающее выезды на место, повторные биопсии, измерение лабораторных показателей и плотности костной ткани (Рисунок 1). Возможные осложнения и сопутствующие заболевания должны быть выявлены сразу, особенно это касается рефрактерной целиакии, поскольку ее прогноз часто бывает плохим. Пациенты с любыми признаками осложненного заболевания должны быть направлены в специализированный центр.

Существуют факторы, связанные с пациентом, которые могут быть полезны для персонализации последующего наблюдения. Факторы плохих результатов лечения являются, в частности, длительная задержка диагностики и пожилой возраст, серонегативность и тяжелая клиническая картина при диагностике целиакии,

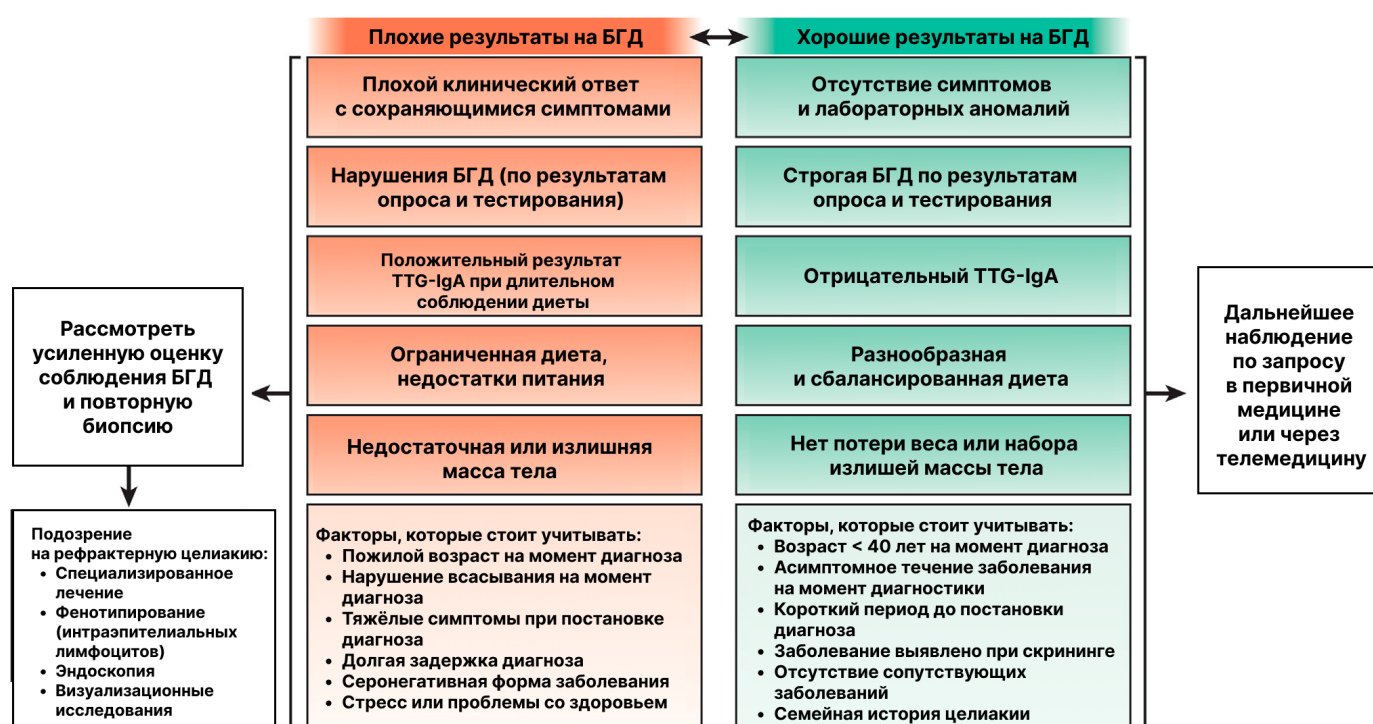


Рисунок 1. Предлагаемые персонализированные стратегии наблюдения за целиакией у взрослых пациентов в зависимости от результатов диетического лечения. Следует отметить, что индивидуальные результаты могут меняться с течением времени, и пациент может перемещаться между этими двумя стратегиями. Например, пациент с изначально хорошей приверженностью и ответом на БГД может впоследствии столкнуться с трудностями в преодолении целиакии и нуждаться в усиленном наблюдении. 1 — Отрицательный уровень тканевой трансглутаминазы IgA не исключает всех нарушений диеты. 2 — Регулярные визиты к врачу, например, после значительных изменений в жизни, могут быть рассмотрены даже при отсутствии явных трудностей с ГФД. ИМТ — индекс массы тела; ГИП — иммуногенный пептид глютена в кале или моче; ИЭЛ — интраэпителиальные лимфоциты; ТТГ — антитела к тканевой трансглутаминазе.

а также наличие стресса и проблем со здоровьем. Напротив, более молодые и выявленные с помощью скрининга пациенты без признаков осложненного течения заболевания, скорее всего, потребуют менее интенсивные наблюдения (Рисунок≈1). Следует также учитывать региональные и культурные различия. В настоящее время, однако, данные об оптимальных стратегиях долгосрочного наблюдения за пациентами с целиакией остаются ограниченными. Исследования, сравнивающие такие стратегии, необходимы для обеспечения эффективного использования медицинских услуг для растущего числа людей, живущих с целиакией.

Список используемой литературы:

- Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment. Pharmacol Ther* 2007;26:1217–1225.
- Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:823–836.
- Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:3.
- Mulder CJJ, Elli L, Lebwohl B, et al. Follow-up of celiac disease in adults: “when, what, who, and where”. *Nutrients* 2023;15:2048.
- See JA, Kaukinen K, Makharia GK, et al. Practical insights into gluten-free diets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:580–591.
- Abdul Sultan A, Crooks CJ, Card T, et al. Causes of death in people with coeliac disease in England compared with the general population: a competing risk analysis. *Gut* 2015;64:1220–1226.
- Koskinen I, Virta LJ, Huhtala H, et al. Overall and cause-specific mortality in adult celiac disease and dermatitis herpetiformis diagnosed in the 21st century. *Am J Gastroenterol* 2020;115:1117–1124.
- van Wanrooij RL, Bouma G, Bontkes HJ, et al. Outcome of referrals for non-responsive celiac disease in a tertiary center: low incidence of refractory celiac disease in the Netherlands. *Clin Transl Gastroenterol* 2017;8:e218.
- Ilus T, Kaukinen K, Virta LJ, et al. Refractory coeliac disease in a country with a high prevalence of clinically-diagnosed coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:418–425.
- Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, et al. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut* 2007;56:1373–1378.
- Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014;63:1210–1228.
- Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J* 2019;7:583–613.
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2023;118:59–76.
- Pekki H, Kaukinen K, Ilus T, et al. Long-term follow-up in adults with coeliac disease: Predictors and effect on health outcomes. *Dig Liver Dis* 2018;50:1189–1194.
- Herman ML, Rubio-Tapia A, Lahr BD, et al. Patients with celiac disease are not followed up adequately. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:893–899.
- Hughey JJ, Ray BK, Lee AR, et al. Self-reported dietary adherence, disease-specific symptoms, and quality of life are associated with healthcare provider follow-up in celiac disease. *BMC Gastroenterol* 2017;17:156.
- Kivela L, Hekkala S, Huhtala H, et al. Lack of long-term follow-up after paediatric-adult transition in coeliac disease is not associated with complications, ongoing symptoms or dietary adherence. *United European Gastroenterol J* 2020;8:157–166.
- Ulnes M, Albrektsson H, Stordal K, et al. Lack of follow-up for celiac disease during childhood not associated with poor health outcomes: a regional Swedish cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023;77:640–647.
- Taylor MA, Blanshard RJ, Naylor G, et al. Do gastroenterologists have medical inertia towards coeliac disease? A UK multicentre secondary care study. *BMJ Open Gastroenterol* 2021;8:e000544.
- Hauser W, Stallmach A, Caspary WF, et al. Predictors of reduced health-related quality of life in adults with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:569–578.
- Ukkola A, Maki M, Kurppa K, et al. Patients’ experiences and perceptions of living with coeliac disease - implications for optimizing care. *J Gastrointest Liver Dis* 2012;21:17–22.
- Rej A, Buckle R, Shaw C, et al. National survey evaluating the provision of gastroenterology dietetic services in England. *Frontline Gastroenterol* 2020;12:380–384.
- Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:315–330.
- Myleus A, Reilly N, Green P. Rate, risk factors, and outcomes of nonadherence in pediatric patients with celiac disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:562–573.
- Kurppa K, Lauronen O, Collin P, et al. Factors associated with dietary adherence in celiac disease: a nationwide study. *Digestion* 2012;86:309–314.

26. Leffler DA, Edwards-George J, Dennis M, et al. Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2008;53:1573–1581.
27. Villafuerte-Galvez J, Vanga RR, Dennis M, et al. Factors governing long-term adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:753–760.
28. Halmos EP, Deng M, Knowles SR, et al. Food knowledge and psychological state predict adherence to a gluten-free diet in a survey of 5310 Australians and New Zealanders with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:78–86.
29. Dana ZY, Lena B, Vered R, et al. Factors associated with nonadherence to a gluten free diet in adult with celiac disease: a survey assessed by BIAcI score. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020;44:762–767.
30. Pekki H, Kurppa K, Maki M, et al. Predictors and significance of incomplete mucosal recovery in celiac disease after 1 year on a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1078–1085.
31. Pekki H, Kurppa K, Maki M, et al. Performing routine follow-up biopsy 1 year after diagnosis does not affect long-term outcomes in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1459–1468.
32. Nemteanu R, Danciu M, Clim A, et al. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2023;16:194–202.
33. Mahadev S, Murray JA, Wu TT, et al. Factors associated with villus atrophy in symptomatic coeliac disease patients on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1084–1093.
34. Lebwohl B, Murray JA, Rubio-Tapia A, et al. Predictors of persistent villous atrophy in coeliac disease: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39:488–495.
35. Schieppatti A, Maimaris S, Raju SA, et al. Persistent villous atrophy predicts development of complications and mortality in adult patients with coeliac disease: a multicentre longitudinal cohort study and development of a score to identify high-risk patients. *Gut* 2023; 72:2095–2102.
36. O'Morain M, Shannon E, McManus J, et al. Coeliac disease enteropathy and symptoms may be aggravated by angiotensin receptor blockers in patients on a gluten-free diet. *United European Gastroenterol J* 2021; 9:973–979.
37. Midhagen G, Hallert C. High rate of gastrointestinal symptoms in celiac patients living on a gluten-free diet: controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003;98: 2023–2035.
38. Paarlahti P, Kurppa K, Ukkola A, et al. Predictors of persistent symptoms and reduced quality of life in treated coeliac disease patients: a large cross-sectional study. *BMC Gastroenterol* 2013;13:75.
39. Wacklin P, Laurikka P, Lindfors K, et al. Altered duodenal microbiota composition in celiac disease patients suffering from persistent symptoms on a long-term gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2014;109: 1933–1941.
40. van Megen F, Skodje GI, Stendahl M, et al. High disease burden in treated celiac patients - a web-based survey. *Scand J Gastroenterol* 2021;56:882–888.
41. Laurikka P, Lindfors K, Oittinen M, et al. Dietary factors and mucosal immune response in celiac disease patients having persistent symptoms despite a gluten-free diet. *J Clin Gastroenterol* 2019;53:507–513.
42. Vuolle S, Laurikka P, Repo M, et al. Persistent symptoms are diverse and associated with health concerns and impaired quality of life in patients with paediatric coeliac disease diagnosis after transition to adulthood. *BMJ Open Gastroenterol* 2022;9:e000914.
43. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, et al. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:315–319.
44. Rubio-Tapia A, Malamut G, Verbeek WH, et al. Creation of a model to predict survival in patients with refractory coeliac disease using a multinational registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:704–714.
45. Biagi F, Schieppatti A, Maiorano G, et al. Risk of complications in coeliac patients depends on age at diagnosis and type of clinical presentation. *Dig Liver Dis* 2018;50:549–552.
46. Biagi F, Schieppatti A, Malamut G, et al. Prognosticating coeliac patients survival: the PROCONSUL score. *PLoS One* 2014;9:e84163.
47. Koskinen I, Hervonen K, Pukkala E, et al. Cancer incidence and factors associated with malignancies in coeliac disease during long-term follow-up. *Gastrohep* 2021;3:107–115.
48. Lebwohl B, Green PHR, Emilsson L, et al. Cancer risk in 47, 241 individuals with celiac disease: a nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:111–131.
49. Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol* 2002; 118:459–463.
50. Wolf R, Lebwohl B, Lee A, et al. Hypervigilance to a gluten-free diet and decreased quality of life in teenagers and adults with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2018; 63:1438–1448.
51. Bardella MT, Molteni N, Prampolini L, et al. Need for follow up in coeliac disease. *Arch Dis Child* 1994;70: 211–213.
52. Barnea L, Mozer-Glassberg Y, Hojsak I, et al. Pediatric celiac disease patients who are lost to follow-up have a poorly controlled disease. *Digestion* 2014;90: 248–253.
53. Jadresin O, Misak Z, Kolacek S, et al. Compliance with gluten-free diet in children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:344–348.

54. Butterworth J, Banfield L, Iqbal T, et al. Factors relating to compliance with a gluten-free diet in patients with coeliac disease: comparison of white Caucasian and South Asian patients. *Clin Nutr* 2004;23:1127–1134.
55. Silvester JA, Kurada S, Szwajcer A, et al. Tests for serum transglutaminase and endomysial antibodies do not detect most patients with celiac disease and persistent villous atrophy on gluten-free diets: a meta-analysis.
56. Salmi T, Collin P, Korponay-Szabo I, et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut* 2006; 55:1746–1753.
57. Mearin ML, Agardh D, Antunes H, et al. ESPGHAN position paper on management and follow-up of children and adolescents with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022;75:369–386.
58. Gustafsson I, Repo M, Popp M, et al. Prevalence and diagnostic outcomes of children with duodenal lesions and negative celiac serology. *Dig Liver Dis* 2020; 52:289–295.
59. Koletzko S, Auricchio R, Dolinsek J, et al. No need for routine endoscopy in children with celiac disease on a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65:267–269.
60. Bannister E, Cameron D, Ng J, et al. Can celiac serology alone be used as a marker of duodenal mucosal recovery in children with celiac disease on a gluten-free diet? *Am J Gastroenterol* 2014;109:1478–1483.
61. Lebwohl B, Granath F, Ekblom A, et al. Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2013;159:169–175.
62. Lebwohl B, Michaelsson K, Green PH, Ludvigsson JF. Persistent mucosal damage and risk of fracture in celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:609–616.
63. Lebwohl B, Granath F, Ekblom A, et al. Mucosal healing and mortality in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:332–339.
64. Leffler DA, Dennis M, Hyett B, et al. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:445–450.
65. Stefanolo JP, Temprano MP, Smecuol E, et al. Comparison of weekly gluten immunogenic peptide measurement and conventional tools to assess adherence to the gluten-free diet in celiac disease: An observational prospective study. *Am J Clin Nutr* 2023;118:1106–1112.
66. Hollon JR, Cureton PA, Martin ML, et al. Trace gluten contamination may play a role in mucosal and clinical recovery in a subgroup of diet-adherent non-responsive celiac disease patients. *BMC Gastroenterol* 2013;13:40.
67. Ilus T, Kaukinen K, Virta LJ, et al. Incidence of malignancies in diagnosed celiac patients: a population-based estimate. *Am J Gastroenterol* 2014;109: 1471–1477.
68. Grainge MJ, West J, Solaymani-Dodaran M, et al. The long-term risk of malignancy following a diagnosis of coeliac disease or dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:730–739.
69. Schieppatti A, Maimaris S, Lusetti F, et al. High prevalence of functional gastrointestinal disorders in celiac patients with persistent symptoms on a gluten-free diet: a 20-year follow-up study. *Dig Dis Sci* 2023; 68:3374–3382.
70. Veeraraghavan G, Therrien A, Degroote M, et al. Non-responsive celiac disease in children on a gluten free diet. *World J Gastroenterol* 2021;27:1311–1320.
71. Seiler CL, Kiflen M, Stefanolo JP, et al. Probiotics for celiac disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2020;115:1584–1595.
72. van Megen F, Skodje GI, Lergenmuller S, et al. A low FODMAP diet reduces symptoms in treated celiac patients with ongoing symptoms—a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:2258–2266.
73. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S, et al. Extraintestinal manifestations of celiac disease: effectiveness of the gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65:75–79.
74. Pasternack C, Hervonen K, Mansikka E, et al. Persistent skin symptoms after diagnosis and on a long-term gluten-free diet in dermatitis herpetiformis. *Acta Derm Venereol* 2021;101:adv00555.
75. Jivraj A, Hutchinson JM, Ching E, et al. Micronutrient deficiencies are frequent in adult patients with and without celiac disease on a gluten-free diet, regardless of duration and adherence to the diet. *Nutrition* 2022;103–104:111809.
76. Burger JPW, van der Laan JJH, Jansen TA, et al. Low yield for routine laboratory checks in follow-up of coeliac disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2018;27:233–239.
77. Wessels MM, van Veen II, Vriezinga SL, et al. Complementary serologic investigations in children with celiac disease is unnecessary during follow-up. *J Pediatr* 2016; 169:55–60.
78. Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2356–2359.
79. Rispo A, Imperatore N, Guarino M, et al. Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) in coeliac disease. *Liver Int* 2021;41:788–798.
80. Tortora R, Capone P, De Stefano G, et al. Metabolic syndrome in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:352–359.
81. Nilsson N, Leivo J, Collin P, et al. Risk of vascular diseases in patients with dermatitis herpetiformis and coeliac disease: a long-term cohort study. *Ann Med* 2023;55:2227423.
82. Mustalahti K, Collin P, Sievanen H, et al. Osteopenia in patients with clinically silent coeliac disease warrants screening. *Lancet* 1999;354:744–745. Ganji R, Moghbeli M, Sadeghi R, et al. Prevalence of osteoporosis and

- osteopenia in men and premeno- pausal women with celiac disease: a systematic review. *Nutr J* 2019;18:9.
83. Ganji R, Moghbeli M, Sadeghi R, et al. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in men and premeno- pausal women with celiac disease: a systematic review. *Nutr J* 2019;18:9.
84. Webster J, Vajravelu M, Choi C, et al. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density in children with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17:1509–1514.
85. Heikkila K, Pearce J, Maki M, Kaukinen K. Celiac disease and bone fractures: a systematic review and meta- analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:25–34.
86. Pinto-Sanchez MI, Mohaidle A, Baistrocchi A, et al. Risk of fracture in celiac disease: gender, dietary compliance, or both? *World J Gastroenterol* 2011;17:3035–3042.
87. Irtori R, Imperatore N, Capone P, et al. FRAX Score can be used to avoid superfluous DXA scans in detecting osteoporosis in celiac disease: accuracy of the FRAX Score in celiac patients. *J Clin Densitom* 2018;21:315– 321.
88. Ventura A, Magazzu G, Greco L; SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999; 117:297–303.
89. Cosnes J, Cellier C, Viola S, et al. Incidence of autoim- mune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:753–758.
90. Piticchio T, Frasca F, Malandrino P, et al. Effect of gluten- free diet on autoimmune thyroiditis progression in patients with no symptoms or histology of celiac disease: a meta- analysis. *Front Endocrinol* 2023;14:1200372.
91. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 dia- betes. *N Engl J Med* 2019;381:603–613.
92. Rockert Tjernberg A, Marild K, Soderling J, et al. Celiac disease and serious infections: a nationwide cohort study from 2002 to 2017. *Am J Gastroenterol* 2022; 117:1675– 1683.
93. Simons M, Scott-Sheldon LAJ, Risech-Neyman Y, et al. Celiac disease and increased risk of pneumococcal infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2018;131:83–89.
94. Marild K, Fredlund H, Ludvigsson JF. Increased risk of hospital admission for influenza in patients with celiac disease: a nationwide cohort study in Sweden. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2465–2473.
95. Kivela L, Kurppa K. Screening for coeliac disease in children. *Acta Paediatr* 2018;107:1879–1887.
96. Nurminen S, Kivela L, Taavela J, et al. Factors associ- ated with growth disturbance at celiac disease diagnosis in children: a retrospective cohort study. *BMC Gastro- enterol* 2015;15:125.
97. Zung A, Kori M. Lack of association between serocon- version and catch-up growth in children with celiac disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:131–137.
98. Hogen Esch C, Wolters V, Gerritsen S. Specific celiac disease antibodies in children on a gluten-free diet. *Pediatrics* 2011;128:547–552.
99. Roca M, Donat E, Masip E, et al. Analysis of gluten immunogenic peptides in feces to assess adherence to the gluten-free diet in pediatric celiac patients. *Eur J Nutr* 2021;60:2131–2140.
100. Guz-Mark A, Perets T, Neta Biran N, et al. Gluten immunogenic peptides are not correlated with reported adherence to gluten-free diet in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023;77:244–248.
101. Meijer C, Bakker J, Boers A, et al. Association in clinical practice between gluten intake and gluten immunogenic peptides in celiac children. *Gastrohep Adv* 2022;1:652–658.
102. Maxwell Horton M, Olshan K, Gleeson E, et al. Low levels of detectable urine and stool GIPs in children with celiac disease on a gluten-free diet. *JPGN Rep* 2023; 4:323.
103. Koskimaa S, Kivela L, Arvola T, et al. Clinical charac- teristics and long-term health in celiac disease patients diagnosed in early childhood: large cohort study. *Dig Liver Dis* 2020;52:1315–1322.
104. Leinonen H, Kivela L, Lahdeaho ML, et al. Daily life re- strictions are common and associated with health con- cerns and dietary challenges in adult celiac disease patients diagnosed in childhood. *Nutrients* 2019;11:1718.
105. Ludvigsson JF, Agreus L, Ciacci C, et al. Transition from childhood to adulthood in coeliac disease: the Prague consensus report. *Gut* 2016;65:1242–1251.
106. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Kurppa K, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Troncone R, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70:141–156.
107. Costas-Batlle C, Trott N, Jeanes Y, et al. A dietitian- led coeliac service helps to identify and reduce involuntary gluten ingestion with subsequent reduction in the fre- quency of repeat endoscopies. *J Hum Nutr Diet* 2023; 36:1751–1759.
108. Bebb JR, Lawson A, Knight T, et al. Long-term follow-up of coeliac disease—what do coeliac patients want? *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:827–831.
109. Trott N, Raju SA, Rej A, et al. Long-term follow-up in patients with coeliac disease in the pandemic-era: a view from Sheffield the NHS England national centre for adult coeliac disease. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2023; 16:158–166.
110. Rej A, Trott N, Kurien M, et al. Is peer support in group clinics as effective as traditional individual appoint- ments? The first study in patients with celiac disease. *Clin*

Transl Gastroenterol 2020;11:e00121.

111. Mulholland P, Caddy G, Harding T, et al. Evaluation of dietetic led coeliac clinical annual review as a safe and cost-effective solution to medical review. *J Hum Nutr Diet* 2017;30:41–43.
112. Lexner J, Hjortswang H, Ekesbo R, Sjoberg K. Well-being and dietary adherence in patients with coeliac disease depending on follow-up. *Scand J Gastroenterol* 2021;56:382–390.
113. Muhammad H, Reeves S, Ishaq S, et al. Telephone clinic improves gluten-free dietary adherence in adults with coeliac disease: sustained at 6 months. *Frontline Gastroenterol* 2020;12:586–592.
114. Vriezinga S, Borghorst A, van den Akker-van Marle E, et al. E-healthcare for celiac disease-a multicenter randomized controlled trial. *J Pediatr* 2018;195: 154–160.e7.
115. Galli G, Esposito G, Dilaghi E, et al. Successful coping with SARS-CoV-2 infection of adult celiac patients assessed by telemedicine. *Dig Liver Dis* 2021; 53:391–393.
116. Sainsbury K, Mullan B, Sharpe L. A randomized controlled trial of an online intervention to improve gluten-free diet adherence in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:811–817.
117. Perez-Junkera G, Vazquez-Polo M, Eizagirre FJ, et al. Application of a platform for gluten-free diet evaluation and dietary advice: from theory to practice. *Sensors* 2022;22:732.
118. Riznik P, De Leo L, Dolinsek J, et al. Management of coeliac disease patients after the confirmation of diagnosis in Central Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2022;34:27–32.
119. Venkateswaran N, Claxton B, Locke D, et al. Referral for dietary intervention in celiac disease is low among gastroenterologists and primary care providers. *Dig Dis* 2023;41:343–352.
120. Kivela L, Caminero A, Leffler D, et al. Current and emerging therapies for coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18:181–195.



West Medica Produktions- und Handels- GmbH
Brown-Boveri-Straße 6, B17-1, 2351 Wiener Neudorf, Austria
tel.: +43 (0) 22 36 89 24 65, fax: +43 (0) 22 36 89 24 64
vienna@westmedica.com, www.westmedica.com